TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

M. H. VALLÉE

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120

—

1917

TITRES DIVERS

Ancien élève de l'École d'Alfort (1897).
Chef des travaux de Police sanitaire à l'École vétérinaire de Toulouse (1898).
Chef de laboratoire du Professeur Nocard (1901).
Professeur de Pathologie des maladies contagieuses à l'Ecole d'Alfort (1904).
Directeur du Laboratoire de Recherches sur les Maladies infectieuses au Ministère de l'Agriculture (1905).
Directeur de l'École d'Alfort (1911).

Lauréat de l'Académie des Sciences (prix Montyon, 1908).
Lauréat de l'Académie de Médecine (prix Buisson, 1904).
Lauréat de l'Académie de Médecine (prix Boggio, 1913).

Membre de la Société de Biologie (1906).
Correspondant de l'Académie d'Agriculture (1906).
Membre de la Société centrale de médecine vétérinaire (1902).
Président de la Société d'études scientifiques de la tuberculose (1911).
Président de la Société de médecine vétérinaire pratique (1907).

Membre de la Commission permanente de préservation contre la tuberculose (1903).
Membre du Comité consultatif vétérinaire au Ministère de la Guerre (1904).
Membre du Comité consultatif des Épizooties.

Rapporteur aux Congrès nationaux et internationaux de la tuberculose et de médecine vétérinaire.

NOTICE SUR LES TRAVAUX SCIENTIFIQUES

C'est en des domaines scientifiques très distincts que les Ecoles vétérinaires poursuivent leurs investigations. Chez elles, l'expérimentation la plus rigoureuse ne rencontre d'obstacle réel en aucune des branches de l'analyse biologique ou médicale. Tributaire à son essor des diverses méthodes de l'art du médecin, la médecine vétérinaire tend à s'acquitter envers celui-ci : sa connaissance constitue aujourd'hui la meilleure introduction à l'étude des sciences médicales et son domaine est, pour celui qui soulage, le plus précieux des champs d'expérience.

Les possibilités expérimentales qu'on y rencontre sont immenses. Elles sollicitent l'esprit sans répit et ne se heurtent ni aux limites étroites, ni aux contingences qui paralysent souvent l'effort médical. Toutes tentatives en ce domaine sont permises et l'intérêt de l'application, avec tout son cortège d'incertitudes et les exigences d'une parfaite mise au point des méthodes, n'est ici ni moins attrayant, ni moins fructueux, que la conception même et la recherche des principes.

Je me suis donc efforcé, en vingt années de production scientifique, de contribuer utilement à l'activité médicale et biologique. Je n'ai point cherché à réaliser ce qui pouvait l'être partout ailleurs, mais me suis attaché à des études qui nécessitent des moyens appropriés et exceptionnels, tels que ceux dont les laboratoires de bactériologie de l'École d'Alfort sont dotés de par la vigilance de l'administration de l'Agriculture et les libéralités de l'Institut Pasteur.

C'est ainsi que seize années déjà ont été consacrées à l'étude de l'immunité et de l'immunisation contre les tuberculoses, que des recherches sur l'étiologie et la vaccination contre la fièvre aphteuse ont absorbé cinq ans de travail, que des travaux, commencés en 1899, sur la pathogénie du charbon symptomatique et la prévention de cette infection, n'ont été couronnés d'un

succès définitif qu'en 1913. D'autres études ne sont que partiellement closes; celles notamment relatives à l'étiologie et à la prophylaxie de l'anémie infectieuse du cheval, celles aussi concernant le traitement physiologique et spécifique des plaies infectées chez les organismes des diverses espèces.

Mon rôle, en somme, s'est borné à poursuivre l'œuvre des Maîtres éminents qui m'ont formé; le regretté professeur Nocard et M. le docteur Émile Roux. Associé tout d'abord à leurs travaux, j'ai bénéficié dans la suite de leurs enseignements. Mon seul mérite réside dans le souci qui m'anime de ne point démentir la confiance qu'ils ont placée en moi.

D'aussi longues recherches nécessitent des collaborations diverses. Au tout premier plan, je dois citer celle du professeur Leclainche qui fut pour moi un maître excellent et le plus érudit des critiques, celle aussi de M. Carré dont l'habileté technique ne connaît point d'obstacles. On appréciera dans le répertoire qui figure en cette Notice l'importance de cette communion intellectuelle.

Le temps est l'un des éléments essentiels à la conduite et au succès des recherches que j'ai en vue. En matière de tuberculose, surtout, toutes les expériences sont à long terme. Le répit que me laissa celles-ci fut consacré à un enseignement intensif, à la formation de nombreux élèves venus de l'étranger parachever leur éducation en un laboratoire qui doit au lustre dont Nocard l'entoura une réputation mondiale, à l'exécution, enfin, d'une longue série de recherches sur divers sujets d'anatomie pathologique, de diagnostic, de physiologie ou de pathologie générales ou spéciales.

Quelques-uns de ces travaux seulement sont analysés ici.

---

le diagnostic et la pathogénie de l'une des infections les plus sévères qui frappent le cheval. Reprises partout au monde, nos constatations ont permis d'identifier, sous tous les climats, une infection souvent méconue et dont l'importance extrême apparaît mieux chaque jour.

Sans insister sur nos études relatives à la symptomatologie et à l'anatomie pathologique de la redoutable infection qu'est l'anémie, j'indique exclusivement ici celles de nos constatations qui font époque dans l'histoire de la maladie.

La maladie est *inoculable* — à la faveur du sang — du malade au sujet sain. Elle affecte non seulement la forme subaiguë, seule bien décrite et identifiée jusqu'alors, mais également un type aigu, confondu presque toujours avec d'autres affections et des formes chroniques *insoupçonnées*, compatibles avec un état de santé essentiellement trompeur. L'agent de la virulence est un microbe *ultra-microscopique* qui traverse les filtres les plus denses. Sa ténuité est telle — ou sa mobilité — que la filtration s'effectue même en sérum pur, non dilué. Aucun exemple analogue n'est encore connu dans l'histoire si merveilleusement attrayante des « virus filtrants ».

Les urines des malades sont virulentes presque en permanence et la contagion s'opère par les voies digestives. L'infection est très fréquemment d'origine hydrique et le virus résiste dans le milieu extérieur, durant des semaines, aux causes les plus efficaces de l'épuration microbienne.

Les insectes piqueurs ou suceurs de sang, dont le rôle apparaît si directement engagé dans la propagation d'une infection de l'ordre qui nous occupe, ne paraissent point cependant assurer la transmission du mal.

La maladie est entretenue et fréquemment importée par ces sujets qui, *guéris en apparence* depuis des mois et des *années* sont — nous l'avons établi — des porteurs de germes tels qu'on n'en rencontre d'aussi actifs en aucun autre état infectieux. Ces animaux, propres au travail, sont réfractaires à la réinoculation; introduits dans une écurie saine, ils sèment la contagion autour d'eux et demeurent seuls indemnes en apparence parmi leurs victimes. Seuls l'examen du sang et l'analyse des urines permettent de les dépister.

Tous nos essais de vaccination, de sérothérapie ou de chimiothérapie sont restés infructueux jusqu'ici et aucun chercheur n'a été plus heureux que nous.

Tout au moins avons-nous pu tracer les règles d'une prophylaxie efficace, basée sur la recherche, aux fins d'élimination, des porteurs de germes et sur des moyens hygiéniques appropriés. Les résultats obtenus dans nos départements de l'Est établissent la valeur des moyens offerts.

L'étude de l'immunité et des défenses organiques dans l'anémie infectieuse, toujours ouverte, est d'un profond intérêt pour le chercheur; elle éclairera à n'en point douter l'un des chapitres les plus obscurs de la pathologie générale.

L'Académie des Sciences a bien voulu honorer d'un prix Montyon l'ensemble de ces recherches. Celles-ci ont reçu la consécration unanime de tous les savants qui ont repris nos études aux États-Unis, au Japon, en Angleterre, en Hongrie, en Allemagne, etc.... tandis que chaque jour l'on apprécie mieux la gravité économique extrême d'une infection que la guerre actuelle tend à généraliser de déplorable façon.

(*Travaux*, 28, 33, 38, 52, 55, 90.)

RECHERCHES SUR LA FIÈVRE APHTEUSE

Elles ont été poursuivies avec MM. Nocard, E. Roux et Carré, à l'École d'Alfort en un laboratoire spécialement érigé en ce but. Ouvertes en 1901 systématiquement effectuées durant cinq années de travail incessant, toujours pendantes, leurs résultats sont disproportionnés à l'effort engagé.

Deux publications seulement les concernent.

La redoutable contagion fut étudiée sous toutes ses faces à la faveur des techniques classiques et de divers moyens nouveaux. Toutes ces recherches n'aboutirent qu'à l'obtention d'un sérum immunisant, comparable à celui produit déjà par Lœffler, mais de valeur incomparablement plus haute et à la possession de certitudes nouvelles relatives à divers points de la connaissance de la maladie dont l'analyse ne peut être poursuivie ici.

(*Travaux*, 25 et 72.)

RECHERCHES SUR LE CHARBON SYMPTOMATIQUE

ET ÉTUDES SUR LES MÉTHODES DE VACCINATION EN GÉNÉRAL

Ces travaux s'étendent sur une période de près de quinze années. A l'heure où ils furent entrepris en collaboration avec M. Leclainche, l'agent spécifique de la maladie avait été déjà identifié par Arloing, Cornevin et Thomas. Une méthode de vaccination de valeur toute provisoire, due à ces auteurs, assurait à demi la prophylaxie d'une infection redoutable entre toutes. Nos études sont aujourd'hui achevées; l'histoire de la maladie apparaît entièrement écrite et des méthodes d'intervention vraisemblablement définitives sont opposables à l'infection.

Il est peu indiqué de tenter l'analyse de semblables recherches. L'on ne précisera donc ici, des faits mis au jour, que les plus essentiels, et leur portée exacte.

La culture du microbe du Charbon symptomatique est aisément obtenue de l'ensemencement, en anaérobiose rigoureuse, d'un bouillon Martin très fraîchement préparé. En ce milieu, la bactérie spécifique cultive abondamment avec tous ses attributs; une toxine est sécrétée dont l'énergie ne saurait être comparée à celle issue d'autres germes, mais dont, fait entièrement nouveau, l'action est foudroyante par voie veineuse.

L'obtention de telles cultures doit être entourée de soins spéciaux sans lesquels se réalise une symbiose du Vibrion septique et de la Bactérie symptomatique, source d'erreurs flagrantes, incident expérimental, méconnu jusque-là.

Il est dès lors possible de pousser activement l'étude de la pathogénie de la maladie encore négligée. Les phénomènes intimes sont ici, étroitement superposables à ceux découverts déjà par Vaillard et ses collaborateurs dans leurs belles recherches sur le Tétanos et la gangrène gazeuse à vibrion septique. La spore pure, telle qu'on la rencontre dans la nature, est incapable à elle seule de réaliser l'infection; le concours de la toxine est indispensable à la manifestation de la virulence; certaines associations microbiennes, divers obstacles mécaniques, en détournant la phagocytose, concourent au même but.

Ces constatations éclairent d'un jour nouveau la conception des vaccina-

tions contre la maladie, expliquent les incertitudes, les insuccès et les accidents enregistrés dans leur utilisation, Et c'est ainsi que s'ouvre, pour nous, l'étude de l'immunisation antisymptomatique.

Nous montrons, tout d'abord, que les vaccins pulvérulents, seuls en usage à cette époque, ne sont point bactériologiquement purs et recèlent d'abondants germes étrangers. Préparant alors, selon ce type, un vaccin « pur » nous constatatons que l'atténuation attribuée aux vaccins pulvérulents est illusoire et que l'irrégularité de leurs effets procède essentiellement des conditions très variables de leur trituration. Trop divisés, ils vaccinent mal; insuffisamment broyés ils se révèlent dangereux; ils ne sont point véritablement atténués et leur ensemencement donne une culture virulente.

Les cultures pures, liquides, de virulence constante, atténuables par le chauffage, apparaissent donc comme la source d'un vaccin idéal, d'activité toujours comparable et fixe, de manipulation facile et de résorption assurée. Des vaccins de ce type sont aussitôt préparés et mis en application dans les conditions les plus diverses.

L'expérience nous instruit du progrès ainsi accompli; mais le succès obtenu n'est point complet cependant. Quelques incidents surviennent encore, dont les raisons se précisent. Liés, d'une part, à la nature des vaccins, ils procèdent aussi de qualités — ou mieux de défauts — inhérents aux organismes à vacciner.

Pas plus que les vaccins pulvérulents, les vaccins liquides et purs ne sont réellement atténués, au sens que Pasteur et ses collaborateurs donnent à ce terme. Leur atténuation n'est point héréditairement transmissible : ce ne sont que des virus affaiblis.

Mais aussi, certains des sujets à vacciner ne sont point en condition normale. Entretenus sur un sol ou en des milieux souillés en permanence de spores charbonneuses, nombre d'animaux sont porteurs de germes latents et d'autres sont en état d'hypersensibilité. Pour tous, la vaccination représente la cause occasionnelle qui déclanchera l'évolution virulente.

Ce n'est point seulement pour le charbon symptomatique que nous justifions cette conception, mais pour toutes infections d'origine tellurique.

En somme, deux indications nouvelles doivent être satisfaites : remédier à l'action funeste pour le sujet à vacciner de l'infection latente; obtenir un vaccin strictement « atténué », résorbable en toutes conditions, sans accidents locaux.

A la première de ces nécessités, nous pourvoyons par l'étude et la mise au point d'un sérum obtenu par hypervaccination du cheval et dont nous

établissons les qualités diverses. Nous précisons en même temps les propriétés des mélanges sérum-virus et les conditions de l'association de la sérothérapie à la vaccination dans la pratique rurale. Poursuivies selon les circonstances, soit au laboratoire sur quelques bovidés en chaque série d'expériences, soit, dans l'élevage, sur des milliers de têtes, ces recherches, longuement et prudemment conduites, aboutissent à la possession d'une sérothérapie efficace et d'un moyen sûr, à la fois, de clore toute épizootie naissante et d'autoriser sans danger la vaccination en milieu contaminé.

Quelques années plus tard, nous réalisions enfin l'*atténuation effective* de la bactérie symptomatique en associant à l'action d'un milieu progressivement plus acide, celle d'une température dysgénésique.

En apportant en 1915, à l'Académie des Sciences, le principe de cette méthode, nous présentions une statistique première de son application portant sur 345 000 bovins. « Le problème de la vaccination contre le charbon symptomatique dont nous poursuivons l'étude depuis douze années, — ajoutions-nous — nous paraît aujourd'hui résolu. » Plus que jamais, les faits établissent aujourd'hui la légitimité de cette conclusion.

Je signale accessoirement ici, une étude qui s'interpose en nos recherches sur le charbon symptomatique et qui concerne les rapports de cette infection avec la gangrène gazeuse due au vibrion septique. Nous établissons que, si voisins que puissent être les agents de ces deux infections, ils sont cependant distincts : leur valeur pathogène s'exerce différemment à l'égard de diverses espèces et l'*immunisation* contre l'un d'eux n'implique point la résistance à l'autre. Au surplus, la parenté des deux germes est intime et les mêmes *méthodes* d'immunisation, efficaces contre l'un, sont applicables à l'autre. Ces recherches trouvent un regain d'actualité alors qu'on attribue, en Allemagne, à la bactérie du charbon symptomatique, l'aptitude à la création chez l'homme d'un processus gangreneux des plaies de guerre.

(*Travaux*, 6, 7, 9, 11, 17, 19, 29, 63, 87.)

RECHERCHES SUR LA TUBERCULOSE

Mes travaux ont porté sur divers points de l'étude de la redoutable maladie, savoir :

1° La vaccination active.
2° La sérothérapie.
3° La pathogénie.
4° Le diagnostic expérimental.

Vaccination.

Commencées en 1901 mes recherches sur ce point durent encore. Elles ont été effectués, jusqu'ici, au laboratoire sur plus de 500 bovidés et, dans la pratique de l'élevage, sur plusieurs milliers de sujets.

Avec M. Rossignol, tout d'abord, j'ai poursuivi, pour le compte de la Société de Médecine pratique, une large étude de la bovovaccination de Behring. Trois rapports successifs consacrent les résultats de cette tentative, la plus large et la plus serrée qui ait été engagée. Voici leurs conclusions sommaires, maintes fois confirmées depuis dans toutes les littératures :

1° Une première atteinte bénigne et guéric de tuberculose confère à l'organisme une résistance très marquée, quoique incomplète, à une nouvelle infection ;

2° La vaccination selon le procédé de M. von Behring, est inoffensive pour les animaux entretenus durant le temps nécessaire à l'immunisation, et les six semaines consécutives, à l'abri de toute cause d'infection accidentelle ;

3° La vaccination permet aux animaux de résister — au moins durant plusieurs mois — à la contagion naturelle qui résulte de la cohabitation avec des sujets infectés.

La méthode confère une résistance vraiment considérable aux modes les plus sévères de l'infection expérimentale.

Les bacilles immunisants utilisés par M. von Behring constituent de véritables vaccins.

Le Bovovaccin représente un produit d'inégale virulence pour le cobaye. Il est donc permis de supposer que ses effets chez le bœuf ne sont pas toujours identiques à eux-mêmes.

La résistance assez nette que présentent à l'infection par voie veineuse, trois mois après la vaccination, les animaux bovovaccinés s'épuise assez vite et disparaît chez certains sujets au bout d'une année.

La résistance des sujets bovovaccinés à la contagion telle qu'elle résulte du contact à l'étable avec des animaux porteurs de lésions ouvertes de tuberculose, est peu marquée et ne se prolonge pas au delà de quelques mois. Il convient donc d'attendre, avant de porter un jugement définitif sur la valeur de la méthode, que soient connus les résultats des tentatives pratiques de Bovovaccination effectuées de divers côtés.

Ces expériences démontraient donc que le vaccin de Behring n'est point un produit d'activité virulente constante. L'on savait aussi que sa manipulation n'était pas sans danger, puisqu'il est constitué par un bacille d'origine humaine offert sous forme pulvérulente sèche.

A ce moment déjà, j'effectuais des tentatives personnelles de vaccination à la faveur d'un bacille de faible virulence pour le bœuf, inoffensif pour l'homme, emprunté au cheval. Mes recherches me parurent donc devoir être poussées activement. Elles portèrent sur diverses formes de vaccination — vaccination par voie sous-cutanée, par voie veineuse, par les voies digestives — et sur le bacille vaccin diversement traité : bacille vivant, bacille tué par la chaleur, bacille iodé, bacille dégraissé; mais aussi sur le bacille bovin lui-même.

Cinq années de recherches aboutissent aux conclusions suivantes :

I. L'inoculation aux bovidés, par un procédé quelconque, de bacilles de type humain virulents, leur confère une *résistance appréciable* aux divers modes de l'infection expérimentale et de la contagion naturelle.

II. La résistance conférée est directement proportionnelle à la *quantité* et à la *virulence* des bacilles introduits. Quelle que soit sa valeur, elle reste limitée en énergie et sa durée n'excède pas 12-18 mois.

III. Selon le mode d'introduction choisi, l'opération conduit, pour un temps, à une souillure bacillaire plus ou moins étendue de l'organisme : totale lors d'inoculation intra veineuse, partielle à la suite d'inoculation sous-cutanée ou d'ingestion.

Cette particularité nécessite une surveillance spéciale des animaux dirigés sur les abattoirs dans les six mois qui suivent la dernière tentative de vaccination.

IV. Quel que soit le mode choisi d'introduction du vaccin, la résistance conférée est insuffisante à assurer la résorption complète des bacilles inoculés par voie veineuse à titre de contrôle de l'immunité. Lorsque cette épreuve n'aboutit point à la formation de lésions ganglionnaires macroscopiquement traduites, l'inoculation au cobaye met en évidence la virulence des organes.

V. La résistance à l'infection par le tube digestif des animaux vaccinés par cette voie est incomparablement supérieure à celle des sujets vaccinés par voie veineuse, puisqu'elle permet à l'organisme d'assurer la complète résorption des repas viru-

lents d'épreuve. En raison de la fréquence de la tuberculose d'ingestion chez le bœuf, la vaccination *per os* paraît donc préférable à toute autre méthode.

VI. La vaccination par les voies digestives ne saurait être pratiquement réalisée sans dangers à l'aide de bacilles bovins virulents. On préférera à ceux-ci des bacilles de type humain peu virulents, qui fournissent des résultats comparables en valeur aux précédents.

VII. La vaccination *per os* ne peut être aisément obtenue que chez les tout jeunes sujets. Elle est pratiquement inutilisable chez les adultes et, pour cette raison, l'immunité qui en procède est difficile à renouveler.

VIII. Quel qu'en soit l'intérêt, la vaccination *per os* ne met point les animaux complètement à l'abri des atteintes de la tuberculose. Elle leur permet de résister durant plus d'un an au contact permanent et étroit de bovidés porteurs de lésions ouvertes de tuberculose, et de ne présenter, après deux ans d'épreuve, que des lésions ganglionnaires insignifiantes. A ce titre elle mérite de faire l'objet de tentatives systématiques d'application pratique.

IX. La résistance conférée par voie sous-cutanée est inférieure à celle obtenue par les voies sanguines.

X. La vaccination à l'aide de bacilles tués par divers procédés donne expérimentalement, chez le bœuf, des résultats inférieurs à ceux obtenus avec des bacilles vivants et virulents.

XI. Aucune conclusion définitive ne saurait être actuellement formulée à l'égard des divers procédés signalés. Seule leur application systématique permettra de déterminer leur valeur propre.

Mais de nouvelles recherches prenaient cours parmi les précédentes, relatives notamment à la présence des anticorps chez les sujets naturellement infectés et à l'inaptitude de ceux-ci à la réinfection. Je poursuivais aussi l'étude des tuberculoses occultes et de leur signification, à la fois chez les sujets vaccinés et le malade naturellement infecté. C'était pénétrer plus intimement dans l'étude de l'immunité contre la tuberculose et envisager le problème de la vaccination sous une face nouvelle.

Ces divers travaux ont fait de ma part, en 1915, l'objet d'une synthèse qui entraîne les conclusions suivantes sur lesquelles s'engagent, en une phase nouvelle, mes tentatives d'immunisation et qu'il me faut présenter ici.

La vaccination anti-tuberculeuse, selon les divers procédés connus aujourd'hui, ne se révèle *de quelque intérêt* qu'autant qu'elle est effectuée à l'aide de *bacilles vivants* de virulence intégrale ou de types modifiés.

Il est acquis, aussi, que les vaccins anti-tuberculeux persistent dans l'organisme des bovidés qui les reçoivent, durant un temps variable, qui atteint parfois plusieurs mois. Ce fait n'a rien qui puisse surprendre lorsqu'on connaît la lenteur et les difficultés extrêmes de la résorption, par un organisme sain, des simples cadavres du bacille de Koch.

Un fait enfin est encore établi. Alors que le vaccin anti-tuberculeux, quel qu'il soit, confère à l'animal qui le reçoit un état satisfaisant de résistance à l'infection tuberculeuse naturelle ou expérimentale, le sujet hyperrésistant n'a point conquis la faculté de résorber les bacilles d'épreuve qui lui sont inoculés. Chez ces animaux à résistance renforcée, l'élimination des bacilles inoculés sous la peau se fait partiellement à la faveur de phénomènes expulsifs locaux. S'ils sont éprouvés par la voie veineuse, une partie des germes est éliminée par l'appareil hépatique, tandis qu'une autre est retenue par le système ganglionnaire, notamment par les ganglions annexes du poumon. Des tuberculoses occultes se constituent ainsi, qui se prolongent durant un temps fort long.

Si l'on admet pour la tuberculose, comme pour les autres infections, qu'il n'y a immunité qu'autant que l'organisme dit immun jouit de l'aptitude à résorber intégralement les germes qui le pénètrent, on ne saurait, quant à présent, parler ni d'immunité, ni d'immunisation anti-tuberculeuse, les animaux dits vaccinés demeurant, lorsqu'ils se contaminent, des infectés latents, porteurs de bacilles virulents et de lésions microscopiques occultes.

Mais les faits acquis démontrent que par des méthodes appropriées l'on peut conférer aux bovidés un état de résistance à la tuberculose indiscutable et utile, lequel se traduit par l'inaptitude à réaliser des lésions bacillaires folliculaires et envahissantes.

L'on ne peut que comparer l'hyperrésistance du pseudo-vacciné contre le bacille de Koch à l'état de résistance à la réinoculation du tuberculeux. L'on est d'autant mieux autorisé à réaliser cette assimilation que le pseudo-vacciné n'offre de résistance réelle à l'infection qu'autant qu'il demeure porteur de ses germes vaccinaux. J'ai eu, il y a quelques années déjà, l'occasion d'insister sur cette particularité et, à leur tour, Calmette et Guérin déclaraient tout récemment « que la tolérance durable des bovidés vis-à-vis de l'infection tuberculeuse est fonction de la présence, dans l'organisme de ces animaux, de bacilles vivants ».

Tandis que les chercheurs ont porté leur principal effort sur l'obtention de races bacillaires, peu virulentes et facilement résorbables, dans le but d'en obtenir une meilleure immunisation, il apparaît donc aujourd'hui, ainsi que je l'écrivais en 1911, « qu'il convient de rechercher si le vaccin le plus favorable pratiquement ne serait pas celui qui offrirait, avec les garanties nécessaires d'innocuité, la plus grande lenteur de résorption ».

(*Travaux*, 45 à 50, 53, 56, 65, 68, 71, 73, 74, 77, 78, 83, 89.)

Sérothérapie

Il m'a paru qu'en matière de sérothérapie antituberculeuse, le laboratoire n'avait ni donné sa mesure, ni réalisé ce que les notions générales acquises sur la préparation des sérums thérapeutiques indiquent de tenter. Et je pense, avec Rénon, que les médications spécifiques offertes contre la

tuberculose ne constituent que des traitements partiels de l'infection tuberculeuse.

Pour être vraiment antituberculeux, un sérum doit, tout à la fois, offrir des qualités antimicrobiennes et des propriétés antitoxiques opposables aux poisons solubles du bacille et à ses poisons adhérents. Dans le but de satisfaire à ces indications, j'ai tout d'abord hyperimmunisé des chevaux par voie veineuse à l'aide de bacilles humains virulents, puis accoutumé ces sujets à recevoir des doses élevées des poisons solubles et des poisons adhérents obtenus les uns et les autres tels que le bacille les produit, sans modification aucune. J'utilise dans ce but des bouillons simplement décantés ayant servi à la culture de bacilles très toxiques et les produits de broyage des bacilles virulents et vivants, dans l'eau distillée, les solutions chlorurées ou phosphatées sodiques, broyage effectué sous une atmosphère d'hydrogène et à l'obscurité. Ainsi obtenus, ces divers antigènes bacillaires résument sans altération aucune, à l'état libre, toutes les qualités toxiques du germe dont ils procèdent. Ils renferment bien encore des bacilles vivants et virulents, mais, peu importe, puisqu'ils sont inoculés à des chevaux préalablement hypervaccinés.

Cette technique essentiellement distincte de celles de Maragliano et de Marmoreck répond indiscutablement aux nécessités reconnues, en diverses sérothérapies, pour l'obtention d'un sérum complet.

En plusieurs travaux, j'ai fait connaître les qualités propres au sérum ainsi préparé. L'utilisation de celui-ci en thérapeutique humaine a fait l'objet d'innombrables applications et, depuis 1909, mon laboratoire le délivre gratuitement au corps médical.

Je ne prétends nullement et n'ai jamais déclaré, ni laissé croire, que le sérum mis à l'étude constitue un remède héroïque de l'infection bacillaire. Je sais qu'il est des tuberculoses et des tuberculeux et qu'à tous les mêmes moyens curatifs ne sont point applicables. Je n'ignore pas non plus les multiples raisons, théoriques, expérimentales ou pratiques, qui permettent de douter de la possibilité et du succès de la sérothérapie d'une infection *chronique*.

De telles études sont arides et, plus qu'ailleurs encore, le temps doit ici accomplir son œuvre avant qu'il soit possible de porter une conclusion ferme sur l'intérêt des tentatives réalisées. Encore que l'action antitoxique du sérum soit indéniable, toute opinion sur sa valeur réelle nous paraît devoir être réservée.

(*Travaux*, 44, 69, 70, 74 à 76, 78, 82.)

Pathogénie.

J'ai repris sur les bovidés, en une longue série d'expériences, les recherches de divers auteurs relatives aux modes de pénétration du bacille tuberculeux dans l'organisme et à la propagation bacillaire.

Mes premières constatations établissent, en même temps, la facilité de l'infection au niveau du naso-pharynx et la sûreté, aussi, de la pénétration par les voies digestives (avril 1905). Opérant chez onze veaux, je montrais que le passage du bacille tuberculeux s'opère à merveille à travers l'intestin et les ganglions annexes sans que des lésions macroscopiquement traduites jalonnent le chemin parcouru. Tout comme celle de l'adulte, écrivais-je alors, la tuberculose pulmonaire du jeune sujet, considérée comme primitive et d'inhalation, peut résulter d'une infection intestinale. Moins que jamais, l'on n'est autorisé à regarder la tuberculose pulmonaire comme résultant de la *seule inhalation* de poussières virulentes.

Quelques mois plus tard, MM. Calmette et Guérin apportaient des conclusions identiques. La loi de Connheim s'en trouvait vivement ébranlée, et de longues discussions s'ouvraient sur la part respective de l'inhalation et de l'ingestion des germes dans l'étiologie des tuberculoses humaine et animale.

Des recherches nouvelles, que nombre de chercheurs poursuivaient parallèlement aux miennes et parmi lesquelles il convient de citer les beaux travaux de P. Chaussé, me permettaient de présenter, en 1912, la conclusion suivante, qui me paraît résumer l'opinion la plus courante aujourd'hui.

« Si la pénétration du bacille de Koch peut se faire également bien par l'une et l'autre voies, les conditions de vie des différentes espèces assurent à ces modes d'infection des chances d'inégale importance. La contagion par inhalation joue un rôle prédominant chez l'homme et chez les bovidés entretenus en stabulation permanente. C'est au contraire l'ingestion qui détermine le plus souvent la tuberculose chez les autres espèces animales et chez les bovidés entretenus au pâturage et abreuvés en commun. »

(*Travaux*, 40, 42, 45, 51, 81.)

Diagnostic expérimental.

L'utilisation diagnostique de la tuberculine a fait l'objet essentiel de ces recherches. Dès 1904, j'indiquais qu'en dehors d'une véritable intervention immunisante, l'accoutumance à la tuberculine, admise jusqu'alors, n'existe point dans la très grande majorité des cas et qu'au contraire, les bovidés tuberculeux réagissent presque toujours à une seconde injection de tuberculine pratiquée peu de temps après la première. Mais, ajoutai-je, cette réaction secondaire est *précoce* et de très *courte durée*. Nous dirions aujourd'hui qu'il s'agit d'une manifestation anaphylactique.

Comme corollaire de cette constatation, je proposais une technique de tuberculination appropriée à l'épreuve sanitaire des animaux de l'espèce bovine dans les lazarets d'importation, méthode utilisée encore aujourd'hui et consacrée à la fois par divers expérimentateurs et par sa valeur pratique.

Deux ans plus tard, en deux notes présentées à l'Académie des Sciences, j'apportais la première application aux animaux de la méthode de recherche de la réaction cutanée locale à la tuberculine de von Pirquet et, en même temps que Calmette, le principe de l'ophtalmo-réaction. Je montrais, en outre, que le procédé est applicable au diagnostic de la morve.

En ces premières notes se trouvent précisés le rôle essentiel du derme dans la réaction cutanée et les rapports divers de ces nouveaux modes de diagnostic avec l'épreuve classique à la tuberculine par voie hypodermique. Tous ces faits ont été confirmés depuis par de nombreux auteurs, tandis que se perfectionnaient, avec les travaux de Hamburger, de Mantoux et Moussu les techniques de la recherche de la réaction cutanée.

En une troisième note, j'indiquais le phénomène de la sensibilisation progressive de la conjonctive aux instillations successives de tuberculine et la persistance de l'aptitude à la réaction oculaire chez les malades saturés de tuberculine. Me fondant sur ces constatations, je proposais les ophtalmo-réactions successives comme le moyen le plus sûr d'épreuve sanitaire et mes conclusions étaient reprises par divers auteurs, par Lignières, Klimmer et Kiessig notamment.

(*Travaux*, 30, 36, 54, 59, 60, 62, 66, 67, 73.)

ÉTUDES SUR LE TRAITEMENT SÉRIQUE DES PLAIES

Les recherches poursuivies en commun avec M. Leclainche sur certains mélanges sérum-virus nous avaient avertis des actions locales qu'exercent les sérums anti-microbiens. Au cours de travaux effectués sur différents modes d'administration des sérums thérapeutiques, la fixation locale des anticorps m'était, en outre, nettement apparue. L'on savait, d'autre part, l'influence heureuse du sérum normal de cheval sur la détersion et la réparation des tissus lésés.

Il nous parut donc indiqué de traiter les plaies et muqueuses infectées par un sérum approprié, riche en anticorps bactériolytiques opposables aux pyogènes les plus courants. Un tel sérum est susceptible de mettre localement en jeu la fonction phagocytaire et de conduire celle-ci à bien par l'action combinée des sensibilisatrices spécifiques qu'il apporte et de l'alexine issue des cellules blanches du tissu.

Le sérum mis en œuvre devait comprendre de multiples valences. Sa préparation a été assurée, chez le cheval, selon une méthode non encore utilisée et qui consiste à traiter cette espèce, non point à l'aide de cultures virulentes, mais bien avec des corps microbiens tués à l'alcool-éther. L'on obtient ainsi un sérum extrêmement riche en sensibilisatrices et doué, aussi, de qualités antitoxiques. Celles-ci indiquent au surplus son emploi dans le traitement des infections générales déterminées par les microbes pyogènes.

Le principe de la méthode est exposé en une note présentée à l'Académie des sciences en mars 1912 et l'ensemble des résultats acquis figure en divers périodiques médicaux.

L'action remarquable qu'exerce, chez le cheval, le sérum polyvalent et que divers auteurs ont signalée, son efficacité chez l'homme par voie hypodermique, suffisent amplement à établir sa valeur *spécifique*.

Les autorités chirurgicales les plus qualifiées MM. les professeurs Quénu, Delbet, Vautrin..., MM. Bazy, Gosset, Cazin... ont précisé l'intérêt et la valeur de cette nouvelle thérapeutique. Qu'on me permette d'ajouter que rapportant, devant la Société de chirurgie, il y a près d'un an, les résultats obtenus déjà, M. le professeur Quénu a bien voulu dire d'eux « qu'ils honorent la Science française ».

(*Travaux*, 84, 91, 92, 94.)

ABRÉVIATIONS UTILISÉES DANS LES CITATIONS BIBLIOGRAPHIQUES

A. I. P.	*Annales de l'Institut Pasteur.*
B. A. M.	*Bulletin de l'Académie de Médecine.*
B. I. P.	*Bulletin de l'Institut Pasteur.*
B. S. C. V.	*Bulletin de la Société Centrale de Médecine Vétérinaire.*
B. S. E. S. T.	*Bulletin de la Société d'Études Scientifiques d'études de la Tuberculose.*
B. S. V. P.	*Bulletin de la Société de Médecine Vétérinaire pratique.*
C. R. A. S.	*Comptes Rendus de l'Académie des Sciences.*
C. R. S. B.	*Comptes Rendus de la Société de Biologie.*
R. G. M. V.	*Revue Générale de Medecine Vétérinaire.*
R. M. V.	*Recueil de Médecine Vétérinaire.*
R. V.	*Revue Vétérinaire.*

---

1. **Sur la résistance du virue claveleux à la congélation.** — *B. S. C. V.*, 1898, p. 331.
2. **Sur une nouvelle pseudo-tuberculoee.** — *C. R. du Congrès pour l'étude de la tuberculose*, Paris 1898.
3. **Recherches sur lee propriétée neutralieantee de la bile à l'égard du virue rabique.** — *A. I. P.*, 1899, p. 306.
4. **Exaltation de la virulence chez les animaux hypervaccinée.** — *C. R. S. B.*, 1899, p. 432.
5. **Sur le diagnostic histologique de la rage.** — *B. A. M.*, 1900, p 476. (En collaboration avec M. Cuillé).
6. **Recberches expérimentales eur le charbon eymptomatique.** — *C. R. S. B.*, 1900, p. 139. (Toutes en collaboration avec M. Leclainche).
7. **Recberches expérimentales sur le charbon symptomatique** (1er mémoire). *A. I. P.*, 1900, p. 202.
8. **Contribution à l'étude anatomo-patbologique de la clavelée.** — *Archives de Médecine expérimentale*, 1900, p. 341. (En collaboration avec le professeur Ch. Morel).
9. **Recberches expérimentales eur le charbon eymptomatique** (2e mémoire). — *A. I. P.*, 1900, p. 313.
10. **Sur l'anatomie pathologique et le diagnoetic rapide de la rage.** — *R. V.*, 1900, p. 364.
11. **Étude comparée de la bactérie du cbarbon eymptomatique et du vibrion eeptique.** — *A. I. P.*, 1900, p. 590.
12. **Sur le diagnostic de la rage.** — *R. V.*, 1900, p. 763.
13. **Sur le ponvoir neutralisant de la bile à l'égard du virue rabique.** — *R. V.* 1901, p. 21.
14. **Sur les anticorps anti-albumineux.** — *C. R. S. B.*, 1901, p. 51. (En collaboration avec M. Leclainche).
15. **Recberohee expérimentalee eur les etreptocoques** (*Mémoire couronné par la Société de Médecine de Toulouse et publié par ses soins*, 1901).

21. Sur le diagnostic histologique de la rage. — B.S.C.M.V., 1905, p. 93.

22. Sur lee lésions séniles du système nerveux. — *C.R.S.B.*, 1903, p. 127.

23. Snr un nouveau etreptothrix chromogène. — *A.I.P.*, 1903, p. 288.

24. Des sérums précipitants. — *B.S.C.M.V.*, 1903, p. 293.

25. La eérothérapie de la fièvre aphteuse. — *R.G.M.V.*, 1903, t. 1., p. 369. (En collaboration avec MM. Nocard, Roux et Carré.)

26. Sur les rapporte du surra et du nagana. — *C.R.A.S.*, 1903, t. CXXXVII, p. 624.

27. Sur la différenciation des viandes par les eérums précipitants. — *R.G.M.V.*, 1903, t. II, p. 11.

28. Sur l'anémie infectieuse du cheval. — *C.R.A.S.*, 1904 (1re Note), t. CXXXIX, p. 331. (En collaboration avec M. Carré.)

29. Sur la pathogénie des accidents consécutifs à la vaccination. — *B.S.C.M.V.*, 1904, p. 467.

30. Snr l'accoutumance à la tuberculine. — *A.I.P.*, 1904, p. 545.

31. Sur les dangers dee viandes tuberculeuees et lee mesures prophylactiquee applicables. — *Travaux de la Commission permanente de préservation contre la tuberculose.* (En collaboration avec M. Villejean), 1904.

32. Rapporte du surra et de la mbori. — *C.R.A.S.*, 1904, t. CXXXIX., p. 901. (En collaboration avec M. Panisset.)

33. Sur l'anémie infectiense du cheval. — *C.R.A.S.* (2e Note), 1904, t. CXXXIX, p. 1239.

34. Sur la transmiesion de la tuberculoee à l'homme par le lait, et sur lee mesures prophylactiques applicables. — *Travaux de la Commission permanente de préservation contre la tuberculose.* (En collaboration avec M. Villejean), 1904.

35. Sur la réaction à la malléine. — *B.S.C.M.V.*, 1905, p. 231. (En collaboration avec M. Panisset.)

36. Sur la réaction à la tuberculine. — *R.G.M.V.*, t. V, 1905, p. 305.

37. Épididymite infectieuse épidémique du cheval. — *B.S.C.V.*, 1905, p. 333.

38. **Sur l'anémie infectieuse du cheval.** — *C.R.A.S.*, t. CLXI, 1905, p. 396 (3e Note).

39. **Sur la transmission par dee ixodes de la spirillose et de la piroplasmoee bovine.** — *C.R.A.S.*, t. CXL., 1515, 1905. (En collaboration avec M. le Prof. Laveran.)

40. **Pathogénie de la tuberculose.** — *C.R.S.B.*, 1er Avril 1905, p. 568.

41. **Le rôle des protozoairee dans les maladles des animaux.** — *Rapport au Congrès International de Médecine Vétérinaire de Budapest*, 1905. (En collaboration avec M. le Prof. Laveran.)

42. **De la genèee des lésione pulmonaires dans la tubercnlose.** — *A.I.P.*, 1905, p. 619.

43. **Genèse des léeions pulmonaires dans la tuberculoee** (*Travaux du Congrès de la tuberculose*, Paris, 1905.

44. **Hypervaccination du cheval contre la tuberculose.** — *B.S.V.P.*, 1906, p. 26.

45. **Recherches sur la Bovovaccination de Behring.** — *B.S.M.V.P.*, 1906, p. 52. (En collaboration avec M. H. Rossignol.)

46. **Bacillee tuberculeux dégraissés.** — *C.R.S.B.*, t. LXI, No 31, 3 Novembre 1906, p. 344.

47. **Sur lee vaccinations antituberculeuses.** — *B.S.C.V.*, 30 Juillet 1906, p. 407.

48. **Recherches sur la Bovovaccination de von Behring** (2e Mémoire). — *B.S.M.V.P.*, 1906, p. 177.

49. **De la virulence des ganglions chez les tuberculeux.** — *C.R.S.B.*, 1906, t. LX, p. 911.

50. **Bacilles tuberculeux dégraissés.** — *C.R.S.B.*, 16 Juin 1906, t. LX, p. 1020.

51. **Sur la Pathogénie de la tuberculose.** — *C.R.A.S.*, 1906, t. CXLII, p. 1101.

52. **Recherches cliniquee et expérimentalee eur l'anémie pernicieuse du cheval.** — *R.G.M.V.*, 1906, t. VIII, p. 593.

53. **Sur la vaccination contre la tuberculose par les voies digestivee.** — *C.R.A.S.*, 1906, t. CXLII, p. 1319.

54. **Sur la cuti-réaction à la tuberculine.** — *C.R.S.B.*, 1907, t. LXIII, p. 8.

55. **Recherchee cliniquee et expérimentales sur l'anémie infectieuse du cheval** (2e Mémoire). — *R.G.M.V.*, 1907, t. IX, p. 113.

56. **Recherches eur la Bovovaccination de von Behring** (3e Mémoire). — *B.S.M.V.P.*, 1907, p. 177.

57. **Traitement de la lymphangite ulcéreuee du cheval par le eérum antidiphtérique.** — *B.S.C.V.*, 30 Mars 1907, p. 181.

58. **Cuti-réaction et ophtalmo-réaction dane la morve.** — *B.S.C.V.*, 30 Juillet 1907, p. 359.

59. **Nouveau procédé de diagnostic expérimental de la tuberculose.** — *C. R. A. S.*, t. CXLIV, 3 Juin 1907 et 17 Juin 1907.

60. **Ophtalmo-réaction et non-accoutumance à la tuberculine.** — *C. R. A. S.*, 1908, t. CXLVI, p. 146.

61. **La peste du porc.** — *R. C. M. V.*, t. XI, p. 241, 1908. (En collaboration avec MM. H. Carré et Leclainche.)

62. **Sur la réaction locale à la tuberculine.** — *B. S. C. V.*, 30 Octobre 1908, p. 519.

63. **La pratique des vaccinations contre le charbon symptomatique.** — *R. G. M. V.*, 1908, t. XI, p. 625.

64. **Les formes anatomo-pathologiques de la tuberculose bovine.** — *B. S. E. S. T.*, 1909, p. 1. (En collaboration avec M. Chaussé.)

65. **Des tuberculoses occultes.** — *R. M. V.*, 1909, p. 106.

66. **Sur l'intra-dermo-réaction à la tuberculine.** — *B. S. C. V.*, 1909, p. 107.

67. **Réaction locale sous-cutanée à la tuberculine et sur une nouvelle tuberculine.** — *B. S. C. V.*, 1909, p. 283. (En collaboration avec M. Fernandez.)

68. **Recherches sur l'immunisation antituberculeuse des bovidés** (1er Mémoire). *A. I. P.*, 1909, p. 585.

69. **Sur les propriétés du sang du cheval hyperimmunisé contre la tuberculose.** — *C. R. S. B.*, 1909, t. LXVII, p. 700.

70. **Recherches sur l'immunisation antituberculeuse des bovidés** (2e Mémoire). — *A. I. P.*, 1909, p. 665.

71. **La vaccination contre la tuberculose des bovidés.** — *B. I. P.*, 1909, p. 857.

72. **La sérothérapie, la sérovaccination et la vaccination contre la fièvre aphteuse.** — *Congrès de La Haye*, 1909.

73. **Réactions cutanées et conjonctivales à la tuberculine chez les bovins.** — *in Manuel de l'immunisation de Kraus et Levaditi*, 1910, t. 1, p. 382.

74. **Du précipito-diagnostic dans les tuberculoses animales.** — *B. S. C. M. V.*, 1910, p. 408. (En collaboration avec M. Finzi.)

75. **Recherches sur l'immunisation antituberculeuse.** — *B. S. C. M. V.*, 1910, p. 467.

76. **Des propriétés physiologiques des extraits condensés et sensibilisés du Bacille de Koch.** — *C. R. A. S.*, 1910, t. CL, p. 1140. (En collaboration avec M. Guinard.)

77. **Sur la sérothérapie de la tuberculose.** — *B. S. E. S. T.*, 1911, p. 72.

78. **Sur la réinoculation et l'infection bacillaire dans leurs rapports avec l'immunité contre la tuberculose.** — *B. S. C. V.*, 1911, p. 110.

79. **A propos de la précipito-réaction à la tuberculose.** — *Il moderno Zooiatro*, 1911, p. 265. (En collaboration avec M. Finzi.)

80. **Sur les Modes d'utilisation des sérums thérapeutiques.** — *B. S. C. V.*, 1911, p. 397.

81. **De la pénétration du bacille de Koch dans l'organisme chez les différentes espèces.** — *R. G. M. V.*, 1912, p. 465.

82. **Recherches sur l'immunisation antituberculeuse. Sérothérapie (II).** — *Rapport de la Caisse des Recherches scientifiques*, 1912, p. 516.

83. **Recherches sur l'immunisation antituberculeuse. Vaccination active (III).** — *Rapport de la Caisse des Recherches scientifiques*, 1912, p. 515.

84. **Traitement spécifique des plaies.** — *C. R. A. S.*, t. CLIV, p. 636. (En collaboration avec M. Leclainche.)

85. **La pathogénie des tuberculoses.** — *Revue Scientifique*, 1913, p. 228.

86. **Tuberculose humaine et tuberculose bovine.** (Rapport au Congrès de Rome pour l'étude de la tuberculose, avec exposé de divers travaux inédits). — *Revue de la Tuberculose*, 1913, p. 434.

87. **Sur la vaccination contre le charbon symptomatique.** — *C. R. A. S.*, 1913, t. CLVI, p. 989. (En collaboration avec M. Leclainche.)

88. **Sur la concentration des anticorps coagulants.** — *C. R. S. B.*, 1913, t. LXXIV, p. 1065.

89. **De l'immunité dans la tuberculose et de la vaccination antituberculeuse des bovidés.** — *B. I. P.*, 1915.

90. **Sur l'étiologie de l'anémie infectieuse du cheval.** — *A. I. P.*, 1916, t. XXX, p. 383.

91. **Sur le traitement sérique spécifique des plaies.** — *B. A. M.*, séance du 23 Février 1915.

92. **Sur le traitement spécifique des plaies.** (Avec rapport de M. le Prof. Quénu). — *Bulletin de la Société de Chirurgie*, 1916, t. XLII, p. 1804-1844.

93. **Le traitement sérique spécifique des plaies et des infections consécutives.** — *Presse Médicale*, 1917, p. 187.

OUVRAGE A PART

Traité des Tuberculoses animales (Avec le Prof. Panisset), 600 pages. O. Doin, éditeur à Paris. — La publication de cet ouvrage dont l'impression est achevée se trouve différée à raison des circonstances actuelles.

79889. — Imprimerie Lahure, 9, rue de Fleurus, à Paris. — 5-17.